

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 05893

(54)

Androstènes 17-sulfonyl substitué-16, 16-disubstitués à action anti-inflammatoire.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³) : C 07 J 31/00; A 61 K 31/565.

(22)

Date de dépôt..... 24 mars 1981.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *EUA, 31 mars 1980, n° 135.824.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 2-10-1981.

(71)

Déposant : ER SQUIBB & SONS, INC, société constituée sous les lois de l'Etat du Delaware,
résidant aux EUA.

(72)

Invention de : Ravi K. Varma.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-Roosevelt, 75008 Paris.

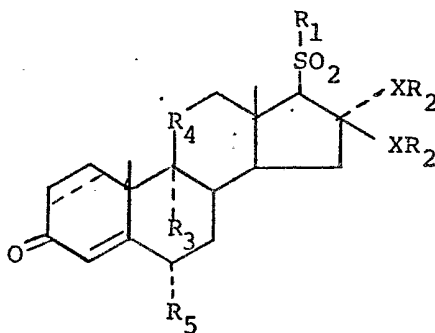
Androstènes 17-sulfonyl substitué-16,16-disubstitués
à action anti-inflammatoire

Les stéroïdes de formule :

5

I

10



possèdent une action anti-inflammatoire locale. Dans la
 15 formule I et dans l'ensemble du mémoire descriptif, les
 symboles sont définis comme suit :

X est un atome d'oxygène ou de soufre ;

R_1 est un radical alkyle ou aryle ;

R_2 est un radical alkyle ou arylalkyle, ou bien les
 20 substituants R_2 forment ensemble un groupement $-(CH_2)_n-$ dans
 lequel n est égal à 2 ou 3 ;

R_3 est un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore,
 de brome ou d'iode ;

R_4 est un groupement carbonyle ou β -hydroxy-
 25 méthylène ; et

R_5 est un atome d'hydrogène ou de fluor ou un
 radical méthyle.

Un trait interrompu en position 1,2 d'une formule développée,
 dans le présent mémoire descriptif, indique la présence
 30 facultative d'une insaturation éthylénique.

Le terme "aryle", tel qu'il est utilisé dans
 l'ensemble du mémoire descriptif, que ce soit en tant que tel
 ou en tant que partie d'un groupement plus important, désigne
 un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux
 35 radicaux alkyle ou alcoxy ou atomes d'halogène.

Le terme "halogène" ou "halo", tel qu'il est
 utilisé dans l'ensemble du mémoire descriptif, que ce soit en
 tant que tel ou en tant que partie d'un groupement plus

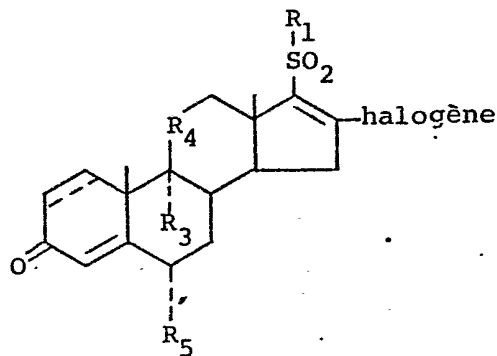
important, désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode (le chlore et le brome ont la préférence).

Les termes "alkyle" et "alcoxy", tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble du mémoire descriptif, que ce soit isolément ou en tant que parties de groupements plus importants, désignent des radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone.

Les stéroïdes de formule I sont des substances physiologiquement actives qui possèdent une action glucocorticoïde et anti-inflammatoire. On peut les utiliser par voie locale pour le traitement des maladies de la peau telles que les dermites, les brûlures solaires, la névrodermite, l'eczéma, et le prurit anogénital. Les stéroïdes de formule I peuvent être utilisés dans la proportion de 0,01 à 5,0 % en poids, de préférence de 0,05 à 2,0 % en poids, dans une crème ou une lotion classique.

Les stéroïdes selon l'invention peuvent être préparés à partir des 16-halo- $\Delta^{4,16}$ -stéroïdes correspondants, ayant pour formule :

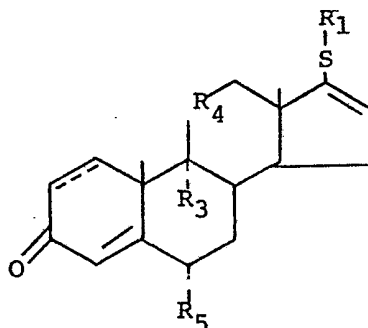
II



30

Les composés de formule II peuvent être préparés à partir des $\Delta^{4,16}$ -stéroïdes correspondants ayant pour formule :

IIA



10

Les $\Delta^{4,16}$ -androstènes de formule IIA sont connus dans la technique ; voir par exemple les brevets U.S. N° 4.091.036, 4.094.840, 4.133.811 et 4.146.538.

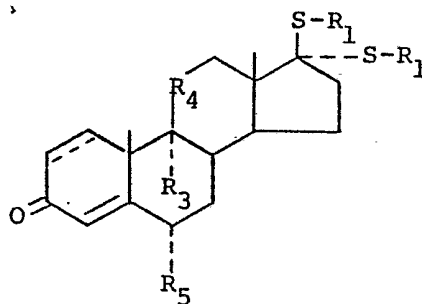
Comme décrit dans ces brevets, la réaction de 15 l'androstén-17-one appropriée avec un thiol ayant pour formule :

III



en présence d'un acide de Lewis (éthérat de trifluorure de 20 bore par exemple) donne un intermédiaire ayant pour formule :

IV

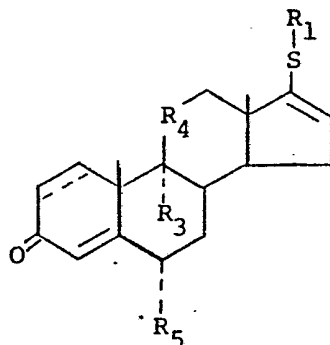


25

30 On peut mener la réaction dans un solvant organique (un hydrocarbure halogéné par exemple), ou bien dans un mélange de solvants organiques. L'emploi d'un peu d'acide acétique glacial améliore le rendement. Les conditions de réaction ne sont pas cruciales et on peut commodément mener la réaction 35 à la température ambiante, de préférence dans une atmosphère inerte (l'argon ou l'azote par exemple). On peut obtenir de meilleurs rendements avec des durées de réaction relativement courtes (moins d'une heure).

On peut transformer un androstène de formule IV en le stéroïde correspondant ayant pour formule :

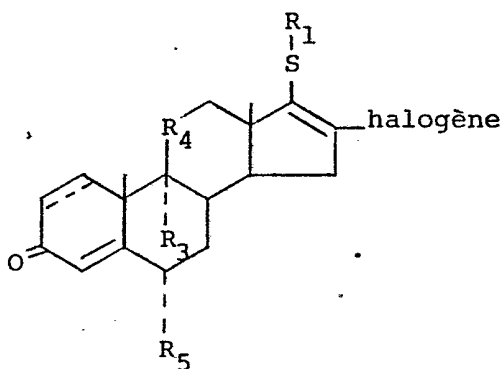
V



en chauffant simplement le stéroïde dans un solvant inerte (le diéthylbenzène ou le dichlorobenzène par exemple).

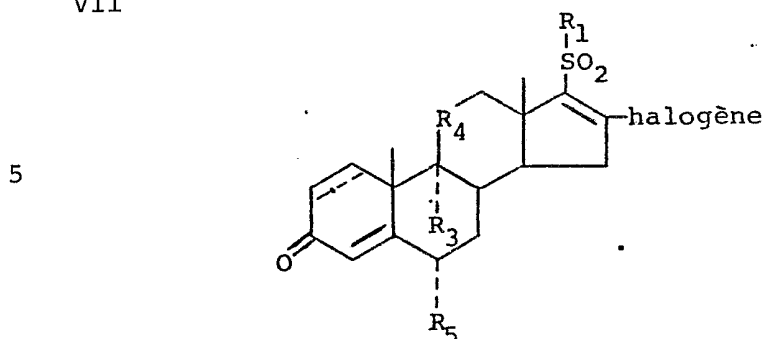
La réaction d'un androstène de formule V avec un N-halosuccinimide, de préférence dans un hydrocarbure halogéné servant de solvant, donne le stéroïde correspondant ayant pour formule :

VI



L'oxydation d'un androstène de formule VI à l'aide d'au moins deux équivalents d'un peracide (l'acide m-chloroperbenzoïque par exemple), d'un sel de peracide (le m-periodate de sodium par exemple) ou d'un peroxyde (le peroxyde d'hydrogène par exemple) donne le sulfonyl stéroïde correspondant ayant pour formule :

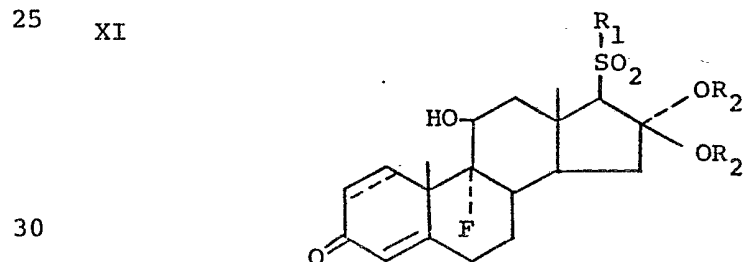
VII



On peut faire réagir un stéroïde de formule VII avec un alcool ayant pour formule R_2-OH , un thiol ayant pour formule R_2-SH , l'éthylène glycol, le 1,3-propylène glycol, le 1,2-éthanedithiol ou le 1,3-propanedithiol, pour obtenir les produits de formule I. On mène la réaction en présence d'un alcoolate de métal alcalin ou en présence d'une amine organique tertiaire non nucléophile telle que le 1,5-diazo-bicyclo[5.4.0]undéc-5-ène (souvent désigné par les initiales DBU).

On préfère les stéroïdes de formule I dans lesquels R_3 est un atome de fluor. On préfère également les stéroïdes de formule I dans lesquels R_4 est un groupement β -hydroxy-méthylène. On préfère tout particulièrement, parmi les stéroïdes selon l'invention, ceux qui ont pour formule :

XI



Les exemples suivants sont des formes de réalisation spécifiques de l'invention.

35

EXEMPLE 1

(11 β , 17 β)-17-(Ethylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-16,16-diméthoxyandrosta-1,4-dién-3-one

A) (11 β)-16-Chloro-17-(éthylthio)-9-fluoro-11-

hydroxy-17-androsta-1,4,16-triën-3-one

On agite une solution de 1,5 g de (11 β)-17-(éthylthio)-9-fluoro-11-hydroxyandrosta-1,4,16-triën-3-one dans 70 ml de dichlorométhane sec, avec 609 mg de N-chloro-5 succinimide à la température ambiante, sous atmosphère d'azote, pendant 2,5 heures. On dilue la solution résultante avec 140 ml de chloroforme. On lave la solution chloroformique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium anhydre et 10 on la fait évaporer sous vide pour obtenir 1,65 g d'une mousse. On dissout cette mousse dans un mélange 4:1 de chloroforme et d'hexane et on lui fait subir une chromatographie sur une colonne de 60 g de gel de silice. L'élution avec un mélange 4:1 de chloroforme et d'hexane 15 donne 1,2 g d'une matière homogène à la chromatographie en couche mince. La cristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane donne 815 mg d'un échantillon analytique du composé du titre, point de fusion 240-241°C, décomposition.

20 Anal. calc. pour $C_{21}H_{26}ClFO_2S$: C, 63,54 ; H, 6,60 ; Cl, 8,93 ; F, 4,79 ; S, 8,08.

Trouvé : C, 63,42 ; H, 6,37 ; Cl, 8,84 ; F, 5,02 ; S, 8,23.

B) (11 β)-16-Chloro-17-(éthylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-17-androsta-1,4,16-triën-3-one

25 On agite une solution de 2,3 g de (11 β)-16-chloro-17-(éthylthio)-9-fluoro-11-hydroxy-17-androsta-1,4,16-triën-3-one et de 2,35 g d'acide m-chloroperoxybenzoïque à 85 % dans 350 ml de dichlorométhane sec, à la température ambiante, sous atmosphère d'azote, pendant une heure. On lave 30 la solution résultante avec de l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et avec de l'eau. On sèche la solution organique sur du sulfate de sodium anhydre et on la fait évaporer sous vide pour obtenir 2,45 g du composé du titre, homogène à la chromatographie en couche mince, point 35 de fusion 270-275°C, décomposition.

C) (11 β ,17 β)-17-(Ethylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-16,16-diméthoxyandrosta-1,4-diën-3-one

A une solution homogène de 425 mg de sodium dans

190 ml de méthanol sec, on ajoute 1,287 g de (11 β)-16-chloro-17-(éthylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-17-androsta-1,4,16-trién-3-one. On agite la suspension à 70°C (température d'un bain d'huile) sous une atmosphère d'azote pendant trois heures. On refroidit la solution résultante et on ajoute 2 ml d'eau. On chasse partiellement le solvant sous vide à la température ambiante et on dilue la suspension résultante avec de l'eau puis on l'extrait à l'acétate d'éthyle. On sature la solution aqueuse de chlorure de sodium et on l'extrait à l'acétate d'éthyle. On réunit les solutions dans l'acétate d'éthyle, on les lave à l'eau, on les sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on les fait évaporer sous vide pour obtenir 1,2 g d'une mousse. On dissout cette mousse dans un mélange 1:9 d'hexane et de chloroforme et on lui fait subir une chromatographie dans une colonne de 60 g de gel de silice. L'élution avec des mélanges successifs 5:95, 1:9 et 1:4 de chloroforme et d'acétate d'éthyle donne 505 mg de (11 β)-17-(éthylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-16-méthoxyandrosta-1,4,16-trién-3-one et 440 mg d'un mélange de ce composé et de (11 β ,17 β)-(éthylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-16,16-diméthoxyandrosta-1,4,16-dién-3-one. On combine ce mélange avec un mélange similaire d'une autre expérience (donnant un total de 645 mg) et on dissout le tout dans du chloroforme et on chromatographie sur des plaques prérevêtues de CCM de gel de silice (20 cm x 20 cm x 0,5 mm, développement avec un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et de chloroforme) pour obtenir 370 mg d'un produit homogène à la CCM. La cristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane donne 315 mg d'un échantillon analytique du composé du titre, point de fusion 268-270°C.

Anal. calc. pour $C_{23}H_{33}FO_6S$: C, 60,50 ; H, 7,28 ; F, 4,16 ; S, 7,02

Trouvé : C, 60,43 ; H, 7,30 ; F, 4,20 ; S, 7,05.

EXEMPLES 2 à 6

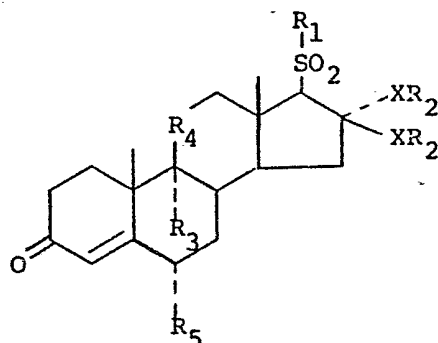
35 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, mais en remplaçant la (11 β)-17-(éthylthio)-9-fluoro-11-hydroxy-androsta-1,4,16-trién-3-one par le stéroïde indiqué dans la colonne I ci-dessous, dans la partie A, et le méthanol par le

composé indiqué dans la colonne II ci-dessous, dans la partie C, on obtient le stéroïde indiqué dans la colonne III ci-dessous.

<u>Colonne I</u>	<u>Colonne II</u>	<u>Colonne III</u>
2. (11 β)-9-fluoro-11-hydroxy-17-(phénylthio)androsta-1,4,16-trién-3-one	éthylène glycol	(11 β ,17 β)-16,16-éthylènedioxy-9-fluoro-17-(phénylsulfonyl)-11-hydroxyandrosta-1,4-dién-3-one
3. (11 β)-17-(éthylthio)-9-fluoro-11-hydroxyandrosta-1,4,16-trién-3-one	1,3-propylène glycol	(11 β ,17 β)-17-éthylsulfonyl-9-fluoro-11-hydroxy-16,16-(propylènedioxy)androsta-1,4-dién-3-one
4. 9-fluoro-17-(méthylthio)-androsta-1,4,16-trién-3,11-dione	alcool benzylique	(17 β)-16,16-di(phénylméthyl)-9-fluoro-17-(méthylsulfonyl)-androsta-1,4-dién-3,11-dione
5. (11 β)-9-fluoro-11-hydroxy-17-(phénylthio)androsta-1,4,16-trién-3-one	1,2-éthanedithiol	(11 β ,17 β)-16,16-éthylènedithio-9-fluoro-11-hydroxy-17-(phénylsulfonyl)androsta-1,4-dién-3-one
6. (11 β)-9-fluoro-11-hydroxy-17-(méthylthio)androsta-4,16-dién-3-one	1,3-propanedithiol	(11 β ,17 β)-9-fluoro-11-hydroxy-17-(méthylsulfonyl)-16,16-(propylènedithio)-androsta-4-én-3-one

REVENDEICATIONS

1. Stéroïde ayant pour formule :



éventuellement sous la forme de son dérivé 1,2-déhydrogéné, formule dans laquelle :

X est un atome d'oxygène ou de soufre ;

R_1 est un radical alkyle ou aryle ;

R_2 est un radical alkyle ou arylalkyle, ou bien les substituants R_2 forment ensemble un groupement $-(CH_2)_n-$ dans lequel n est égal à 2 ou 3 ;

R_3 est un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;

R_4 est un groupement carbonyle ou β -hydroxyméthylène ;

R_5 est un atome d'hydrogène ou de fluor ou un radical méthyle.

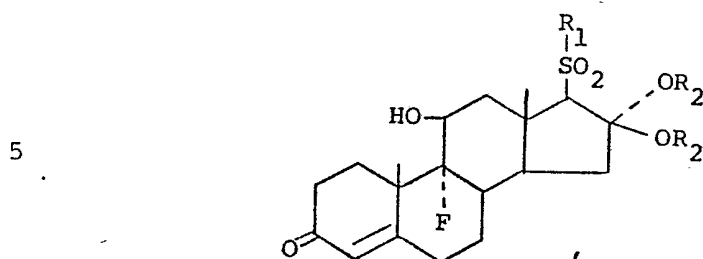
2. Stéroïde selon la revendication 1, dans lequel X est un atome d'oxygène.

3. Stéroïde selon la revendication 2, dans lequel R_2 est un radical méthyle.

4. Stéroïde selon la revendication 1, dans lequel R_3 est un atome de fluor.

5. Stéroïde selon la revendication 1, dans lequel R_4 est un groupement β -hydroxyméthylène.

6. Stéroïde selon la revendication 1, ayant pour formule :



éventuellement sous la forme de son dérivé 1,2-déhydrogéné.

10 7. Stéroïde selon la revendication 6, qui est la (11 β ,17 β)-17-(éthylsulfonyl)-9-fluoro-11-hydroxy-16,16-diméthoxyandrosta-1,4-dién-3-one.

8. Composition à action thérapeutique, en particulier à action anti-inflammatoire, caractérisée en ce
15 que son principe actif est un stéroïde selon la revendication 1.